

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

07.04.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 4月 8日

REC'D 31 MAY 1999

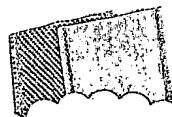
出願番号
Application Number:

平成10年特許願第096441号

WIPO PCT

出願人
Applicant(s):

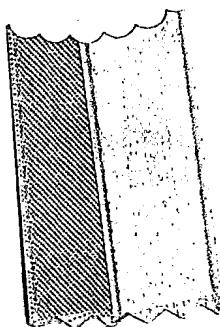
協和醸酵工業株式会社



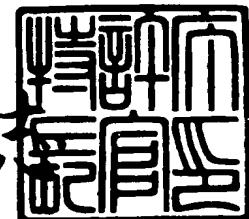
PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 5月 14日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office



保佐山達志



【書類名】 特許願
【整理番号】 H09-1814K5
【提出日】 平成10年 4月 8日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A23P 1/00
【発明の名称】 錠剤の製造方法及び錠剤
【請求項の数】 11
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県裾野市茶畑495-15
【氏名】 早川 栄治
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩855-15
【氏名】 石川 康裕
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町中土狩557-52
【氏名】 後藤 知彦
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県三島市加茂71-11
【氏名】 森本 清
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町納米里百147-13
【氏名】 伊藤 邦雄
【特許出願人】
【識別番号】 000001029
【氏名又は名称】 協和醸酵工業株式会社
【代表者】 平田 正
【代理人】
【識別番号】 100087664
【弁理士】

【氏名又は名称】 中井 宏行

【電話番号】 0797-81-3240

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 不要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 錠剤の製造方法及び錠剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】成形材料から、杵と臼とを備える打錠機を用いて錠剤を製造する錠剤の製造方法であって、

前記成形材料として、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含む粉粒体材料を用い、

前記打錠機の杵と臼とを散布室内に収容し、

前記散布室内に、空気脈動波を発生させて、前記杵の表面及び前記臼の表面に、滑沢剤を塗布し、

前記滑沢剤が表面に塗布された杵と、前記滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、前記成形材料を打錠するようにした、錠剤の製造方法。

【請求項2】成形材料から、杵と臼とを備える打錠機を用いて錠剤を製造する錠剤の製造方法であって、

前記成形材料として、固体分散体粉粒体を用い、

前記打錠機の杵と臼とを散布室内に収容し、

前記散布室内に、空気脈動波を発生させて、前記杵の表面及び前記臼の表面に、前記滑沢剤を塗布し、

前記滑沢剤が表面に塗布された杵と、前記滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、前記成形材料を打錠するようにした、錠剤の製造方法。

【請求項3】前記散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量を、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下とした、請求項1又は請求項2に記載の錠剤の製造方法。

【請求項4】前記杵には、割線を形成する突条が設けられている、請求項1～3のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項5】前記打錠機の杵と臼とを散布室内に収容し、前記散布室内に、空気脈動波を発生させて、前記杵の表面及び前記臼の表面に、滑沢剤を塗布し、前記滑沢剤が表面に塗布された杵と、前記滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、前記成形材料を打錠する工程を、連続して行うことを特徴とする、請求項1～

4のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項6】前記滑沢剤が表面に塗布された杵と、前記滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、前記成形材料を打錠する工程の打錠圧が、低圧であることを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項7】賦形剤中に、有効成分を含有する顆粒を含み、錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有し、且つ、前記顆粒が、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体材料である、錠剤。

【請求項8】賦形剤中に、有効成分を含有する顆粒を含み、錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有し、且つ、前記顆粒が、固体分散体粉粒体である、錠剤。

【請求項9】前記滑沢剤の使用量が、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下とされている、請求項7又は請求項8に記載の錠剤。

【請求項10】錠剤本体の形状が、異形であることを特徴とする、請求項7～9のいずれかに記載の錠剤。

【請求項11】錠剤本体の表面に割線を有する、請求項7～10のいずれかに記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、錠剤の製造方法に関し、特に、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体を含有する錠剤を、薬物を変性又は失活させることなく製造することができる錠剤の製造方法、並びに、固体分散体粉粒体を含有する錠剤を、錠剤中に含まれる固体分散体の機能を保持したまま錠剤を製造することができる錠剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

錠剤は、服用が簡単であるといった利点があり、内服用、口腔用等として患者に最も好まれる剤形である。

このような錠剤は、一般に内部滑沢法や外部滑沢法によって製造されている。

ここに、内部滑沢法は、打錠機の杵と臼とを用いて成形材料を打錠して錠剤を製造する工程において、杵や臼に、打錠する成形材料が付着したり、杵臼間にギシツキが生じたりするのを防止して、円滑な打錠が行えるようにするためや、錠剤に、スティッキングやキャッピングやラミネーションを生じた不良品が発生するのを防止する目的として、打錠する成形材料中に、有効成分や賦形剤の他に、ステアリン酸マグネシウム、ラウルリ硫酸ナトリウム、タルク等の滑沢剤を混練し、これを圧縮成形して錠剤を製造する錠剤の製造方法をいう。

【0003】

また、外部滑沢法としては、例えば、特公昭41-11273号公報や、特開昭56-14098号公報に記載の錠剤の製造方法が、既に、提案されている。

図12は、特公昭41-11273号公報に記載の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

この錠剤の製造方法は、錠剤化すべき材料の所定量を臼内に充填する工程と、臼内に充填された材料を上下1組の杵を用いて圧縮して、錠剤化する工程と、錠剤を排出する工程とを備える、錠剤の製造方法において、図12(a)に示すように、臼51内に成形材料を充填する工程の前段の工程として、臼51の上方所定位置に、滑沢剤Lを噴射する噴射ノズル59を設置し、噴射ノズル59が設置されている位置にきた臼51に対応して設けられた上杵53の下端面53s及び下杵54の上端面54sに対して、噴射用ノズル59から滑沢剤Lを噴射させて、滑沢剤Lを塗布し、その後、図12(b)に示すように、臼51内に成形材料を充填し、臼51内に充填された成形材料mを、図12(c)に示すように、下端面53sに滑沢剤Lが塗布された上杵53と、上端面54sに滑沢剤Lが塗布された下杵54とを用いて圧縮し、錠剤を製造するようにしている。

【0004】

尚、図12中、52で示す部材は、臼51を設けた、回転テーブルを示している（以下、図13において同じ）。

また、図13は、特開昭56-14098号公報に記載される、錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

この錠剤の製造方法は、臼51内に成形材料を充填する工程の前段工程において、臼51の上方所定位置に、滑沢剤Lを散布する散布器56、及び、エアを噴射するノズル59を設け、図13(a)に示すように、散布器56が設置された位置にきた臼51に、散布器56内に滑沢剤Lを散布することで、図13(b)に示すように、この臼51に対応して設けられた下杵54の上端面54sに滑沢剤Lを載置した後、図13(c)に示すように、ノズル59が設けられた位置で、ノズル59から下杵54に対して圧縮エアを噴射して、下杵54の上端面54s上に載置されている滑沢剤Lを上方へ吹き飛ばして離散させ、この離散した滑沢剤Lを臼51の内周面51sや上杵53の下端面53sに付着させ、その後、臼51の内周面51s、上杵53の下端面53s及び下杵54の上端面54sに滑沢剤Lが塗布臼51、上杵54及び下杵54を用いて、成形材料mを圧縮して錠剤を製造するようにしている。

【0005】

しかしながら、薬物の中には、打錠の際に加えられる圧力（通常、1トン（ton）/cm²～2トン（ton）/cm²）や、摩擦や、熱等により結晶に歪みを生じ、不安定化したり、分解したり、また、溶出が遅くなるものがある（以下、このような薬物を、本明細書では、「高圧で打錠すると変性又は失活する薬物」という）。

【0006】

このような薬物を錠剤化する方法としては、マクロゴール6000、ショ糖脂肪酸エステル等の滑沢剤を成形材料中に添加する内部滑沢法が既に提案されている（牧野 正他、第11回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集、79（1994）、特開平8-175996号公報を参照）。

また、近年、薬物を低分子あるいは高分子担体中に単分子分散させた固体分散体製剤も開発されている。

【0007】

固体分散体製剤は、特に、難溶性で、経口投与した場合、体内への吸収性の低い薬物の溶解度を高めたり、薬物の放出速度をコントロールしたり、バイオアベイラビリティー向上させたりするのに非常に有効である。

固体分散体製剤は、一般に、薬物と担体を加熱溶融し、その後、冷却して製造する溶融法や、薬物と担体とを適当な溶媒に溶解した後、溶媒を除去する溶媒法や、溶融法と溶媒法とを組み合わせた、溶融一溶媒法等によって製造されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、高圧で打錠すると変性又は失活する薬物を含有する錠剤を、マクロゴール6000及びショ糖脂肪酸エステル等の滑沢剤を成形材料中に添加して製造する内部滑沢法は、汎用できる方法ではなく、薬物によっては、マクロゴール6000、ショ糖脂肪酸エステル等の滑沢剤を成形材料中に添加しても、打錠後の薬物が不安定化したり、分解したり、また、溶出が遅くなるものがある。

【0009】

更には、薬物によっては、打錠時に、杵や臼に付着し易く、この結果、製造される錠剤に、スティッキングやキャッピングやラミネーションを起こしてしまうものがある。

また、固体分散体製剤として、固体分散体を適当な粒径に粉碎した後、固体分散体粉粒体と滑沢剤とを混練し、従来の内部滑沢法により、固体分散体の錠剤を製造すると、錠剤内部に含まれる滑沢剤の撥水性等により、固体分散体の錠剤の物性が変化したり、錠剤内部に滑沢剤を含ませると、錠剤に実用的な硬度をだすようにするためには、高い打錠圧を用いなければならず、固体分散体自体が、この高い打錠圧によって変性してしまい、当初の設計通りの物性（例えば、崩壊時間等）を示さなくなるという問題がある。

【0010】

このため、従来は、高圧で打錠すると変性又は失活する薬物を含む製剤や、固体分散体の製剤は、一般に、カプセル剤として、市場に供給されている。

しかしながら、カプセル剤は、服用時に、水と一緒に服用すると、水に浮くため、特に、老人や小児にとって、服用しづらく、臨床家等から、高圧で打錠すると変性又は失活する薬物や、固体分散体の製剤として、水と一緒に服用すると、水に沈んで、嚥下しやすい、錠剤を開発して欲しい、との要望がある。

【0011】

また、カプセル剤は、カプセルのボディとキャップを必要とし、また、製造する際に、一々、カプセルのボディに、適当な粒径に粉碎した、高圧で打錠すると変性又は失活する薬物や固体分散体粉粒体（粉末、顆粒）を充填し、その後、キャップをかぶせて封緘して製造する必要があるため、製造に手間がかかるという問題がある。

【0012】

更に、臨床家等からは、従来、カプセル剤として、市場に供給されているものを、単に、錠剤にするだけでなく、そのような錠剤が、患者等に応じて最適な服用量にできるように、分割可能な錠剤にして欲しい、という要望もある。

本発明は、以上のような問題を解決するためになされたものであって、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体を含有する錠剤を、錠剤中に含まれる、そのような薬物を変性又は失活させることなく容易に製造することができる錠剤の製造方法を提供することを目的とする。

【0013】

また、錠剤中に含まれる固体分散体の機能が保持された、固体分散体粉粒体を含有する錠剤、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物を変性又は失活させることなく含有する錠剤、及び、そのような錠剤であって、分割しても機能が保持された分割可能な錠剤を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】

請求項1に記載の錠剤の製造方法は、成形材料から、杵と臼とを備える打錠機を用いて錠剤を製造する錠剤の製造方法であって、成形材料として、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含む粉粒体材料を用い、打錠機の杵と臼とを散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させて、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布し、滑沢剤が表面に塗布された杵と、滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、成形材料を打錠するようにした。

【0015】

ここに、本明細書で用いる「高圧」は、内部滑沢法を用いて成形材料を圧縮し

、実用的な硬度の錠剤を製造するのに必要な打錠圧を意味し、より具体的には、1トン(ton)/cm²以上を意味する。

また、「高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体」は、内部滑沢法を用いて、化合物粉粒体を打錠すると、化合物が変性したり、失活したりする化合物の粉粒体を意味する。具体的に、そのような化合物を例示すると、後述する、表4～表6に示すような薬物を挙げることができる。

【0016】

また、「高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含む粉粒体材料」は、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体の他に、賦形剤や、必要により、結合剤、溶解補助剤や可溶化剤や崩壊剤等の補助剤、矯味剤、着色剤、製剤用添加剤、抗酸化剤、保存剤、遮光剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、流動化剤、香味剤等を含んでいても良いが、滑沢剤は含まない粉粒体材料を意味する。この錠剤の製造方法では、杵及び臼に、空気脈動波を発生させた散布室内で、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布するようにしたので、従来の外部滑沢法に比べ、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を均一に塗布できる。その結果、この結果、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体を打錠する工程において、杵の表面及び臼の表面に、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体が付着し難くなり、製造される生物学的製剤の錠剤に、ステイッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等を生じ難い。

【0017】

且つ、錠剤の表面に滑沢剤が付着しているに過ぎず、その内部には、滑沢剤が含まれていないため、滑沢剤を内部に含む錠剤に比べ、低い打錠圧（具体的には、1トン(ton)/cm²未満の打錠圧）を用いて、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体を打錠しても、製造される錠剤は、実用レベルの硬度を有する。

【0018】

尚、本発明に係る錠剤の製造方法で用いる滑沢剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることは無いが、例えば、ステアリン酸金属塩（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等）、ステアリン酸、ラウリ

ル硫酸ナトリウム、ラウルリ硫酸マグネシウム、アラビアゴム末、カルナウバロウ、無水珪酸、酸化マグネシウム、珪酸水和物、デンプン、ホウ酸、脂肪酸ナトリウム塩、ロイシン等の通常用いられる滑沢剤であれば、いずれをも使用することができ、目的に応じて、単独で使用しても、これらの滑沢剤を2以上組み合わせて使用してもよい。

【0019】

また、賦形剤は、種々のものを用いることができ、糖類（乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール等）、デンプン（例えば、バレイショ、コムギ、トウモロコシ等）、無機物（炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム等）、結晶セルロース、植物末（カンゾウ末、ゲンチアナ末等）を挙げることができる。

【0020】

また、空気脈動波としては、その空気圧が、正圧、負圧のいずれを問わず、散布室の全域に空気振動を生じさせて、散布室内に噴霧された滑沢剤の粒子を強制的に拡散させる作用を発揮するものであれば、種々の周期、種々の強度の空気脈動波を用いることができる。

このような空気脈動波の周波数や圧力等の条件は、打錠機の杵や臼の大きさ、形状、散布室の大きさ、形状、滑沢剤の噴霧手段、滑沢剤の噴霧手段の設けられ方、有効成分の性状等によっても異なってくるので一概には規定できず、実験に基づいて規定される。

【0021】

請求項2に記載の錠剤の製造方法は、成形材料から、杵と臼とを備える打錠機を用いて錠剤を製造する錠剤の製造方法であって、成形材料として、固体分散体粉粒体を用い、打錠機の杵と臼とを散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させて、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布し、滑沢剤が表面に塗布された杵と、滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、成形材料を打錠するようにした。

【0022】

ここに、本明細書で用いる「固体分散体粉粒体」は、固体分散体を適当な粒径

に粉碎した固体分散体（粉末または顆粒）を意味する。

より具体的に説明すると、この錠剤の製造方法は、例えば、内部滑沢法による打錠時の高い圧力では溶出が遅延する低分子薬物、分解や変性を受け易い高分子薬物を含む固体分散体粉粒体を錠剤にするのに効果的である。

【0023】

固体分散体の担体としては、いわゆる高分子担体を用いることができる。

高分子担体としては、一般に、pH依存性高分子担体、pH非依存性高分子担体、水溶性高分子担体等があり、例えば、以下のような高分子化合物を上げることができる。

即ち、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220824(HP50)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースルタレート220731(HP55)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(Aコート)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMBC)、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、メタアクリル酸コポリマーLD(L30D55)、メタアクリル酸コポリマーS(S-100)、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE(胃溶性)、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(ABA)、ポリビニルピロリドン(K-25、30、90;PVP)、エチルセルロース(BC)、メタアクリル酸コポリマーRS(RS30D)、ポリビニルアルコール(PVA)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208(メトローズ90SH)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906(メトローズ65SH)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(メトローズ60SH)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(纖維素グリコール酸ナトリウム)、デキストリン、プルラン、アラビアゴム、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン末、ゼラチン、澱粉類、加工澱粉、リン脂質(レシチン)、グルコマンナン等を挙げることができる。

【0024】

これらの高分子担体は、そのいずれかを単独で使用しても良く、必要により2種以上を混合して使用してもよい。

高分子担体の粒子径の大きさは、通常、 $7000\mu\text{m}$ 以下が適當であるが、好ましくは、 $2000\mu\text{m}$ 以下である。本発明の製造方法における圧力、温度、供給速度、水又は可塑剤の添加量及び供給速度等の設定条件は、使用する薬物、高分子担体、2軸型エクストルーダーの種類やその他の条件等によって異なるが、薬物や高分子担体の分解温度以下になるように各々を組み合わせることが重要で、目的とする製品特性に応じて変化させることが必要である。

【0025】

薬物と高分子担体を混合するときの比率（重量比率）は、薬物や高分子担体の種類、目的、膜特性等によって異なるが、薬物1に対して、高分子担体が0.1から999、好ましくは0.5から500、更に好ましくは1から50が適當である。

熱に不安定な薬物又は高分子担体を含んだ系においては、可塑剤の水溶液又は分散液を2軸型エクストルーダーにかける前又はかけている途中に添加することができる。この方法を利用すれば高分子担体の転移温度を低下させることができるので、成形温度を薬物及び高分子担体分解温度以下に設定することができ、薬物や高分子担体等の熱による分解を防ぐことができる。もちろん熱に不安定な薬物又は高分子担体を含んでいない系においても、可塑剤の水溶液又は分散液を同じように添加することができることはいうまでもない。

【0026】

この高分子担体の転移温度を低下させるための可塑剤としては、製剤分野においてフィルムコーティング剤の可塑剤として利用されている化合物等を使用することができる。例えば、以下のようないくつかの化合物を挙げることができる。

セタノール、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレングリコール類（200、300、400、600、1000、1500、1540、4000、6000、20000）、トリアセチン、クエン酸トリエチル（シトロフレックス）等。

【0027】

可塑剤の添加量としては、使用する薬物や高分子担体等によって異なるが、高分子担体に対し1%から80%が適當であり、好ましくは、5%から50%が適

当である。

また、その添加方法は、最初から高分子担体と薬物の混合物系に直接加えてもよいし、成形中に水に溶解又は分散させたものを添加してもよい。このように可塑材の添加方法は、特に限定されるものではない。

【0028】

この錠剤の製造方法では、杵及び臼に、空気脈動波を発生させた散布室内で、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布するようにしたので、従来の外部滑沢法に比べ、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を均一に塗布できる。その結果、この結果、固体分散体粉粒体を打錠する工程において、杵の表面及び臼の表面に、成形材料が付着し難くなり、製造される固体分散体の錠剤に、ステイッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等を生じ難い。

【0029】

しかも、製造される固体分散体の錠剤は、その表面に滑沢剤が付着しているに過ぎず、その内部には、滑沢剤が含まれていないため、滑沢剤を内部に含む固体分散体の錠剤に比べ、低い打錠圧を用いて、固体分散体粉粒体を打錠しても、製造される固体分散体の錠剤は、実用レベルの硬度を有する。

したがって、この錠剤の製造方法を用いれば、低い打錠圧で、固体分散体の錠剤を製造できるので、固体分散体の物性が変化することがない。

【0030】

請求項3に記載の錠剤の製造方法は、請求項1又は請求項2に記載の錠剤の製造方法の、散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量を、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下とした。

錠剤の崩壊時間が延長したり、硬度が低下したりするのを防止するためには、滑沢剤の使用量は少なければ少ない方が好ましく、打錠する錠剤の一錠当りの使用量を、0.0001重量%以上0.2重量%以下とするのが好ましく、0.001重量%以上0.1重量%以下とするのが更に好ましい。

【0031】

この錠剤の製造方法では、打錠する錠剤の一錠当りの使用量を、0.0001重量%以上0.2重量%以下としたので、錠剤の崩壊時間が延長したり、硬度が

低下したりしない。

請求項4に記載の錠剤の製造方法は、請求項1～3のいずれかに記載の錠剤の製造方法に用いる、杵には、割線を形成する突条が設けられている。

【0032】

この錠剤の製造方法では、割線を形成する突条を設けた杵を用いているので、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含む分割可能錠剤や、機能が損なわれていない固体分散体粉粒体を含む分割可能錠剤を容易に製造することができる。

請求項5に記載の錠剤の製造方法は、請求項1～4のいずれかに記載の錠剤の製造方法の、打錠機の杵と臼とを散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させて、杵の表面及び前記臼の表面に、滑沢剤を塗布し、滑沢剤が表面に塗布された杵と、滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、前記成形材料を打錠する工程を、連続して行うことを特徴とする。

【0033】

この錠剤の製造方法では、打錠工程において、スティッキング等が生じないことをを利用して、連続打錠するようにしているので、工業的生産が可能になる。

請求項6に記載の錠剤の製造方法は、請求項1～5のいずれかに記載の錠剤の製造方法の、滑沢剤が表面に塗布された杵と、滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、成形材料を打錠する工程の打錠圧が、低圧であることを特徴とする。

【0034】

ここに、「低圧」は、従来の内部滑沢法や、従来の外部滑沢法に比べ、打錠圧が低いことを意味する。より具体的に説明すると、この錠剤の製造方法は、1トン(ton) / cm²未満の打錠圧を用いても、十分に、実用レベルの硬度を有する錠剤を製造できる。

この錠剤の製造方法では、成形材料を打錠する工程の打錠圧を、低圧にしているので、錠剤中に含ませる顆粒が、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含む粉粒体材料であっても、そのような化合物変性又は失活させることなく、錠剤化できる。

【0035】

また、錠剤中に含ませる顆粒が、固体分散体粉粒体であっても、固体分散体粉粒体の機能を破壊することなく、錠剤化できる。

請求項7に記載の錠剤は、賦形剤中に、有効成分を含有する顆粒を含み、錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有し、且つ、顆粒が、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体材料である。

【0036】

この錠剤は、錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有するので、滑沢剤の撥水性等が原因となる錠剤の崩壊時間の遅れが生じない。

また、錠剤内部に滑沢剤を含ませていないので、打錠圧を低くして打錠しているので、顆粒を構成する高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体材料が、変性したり又は失活したりすることがない。

【0037】

請求項8に記載の錠剤は、賦形剤中に、有効成分を含有する顆粒を含み、錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有し、且つ、顆粒が、固体分散体粉粒体である。

この錠剤は、錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有するので、滑沢剤の撥水性等が原因となる錠剤の崩壊時間の遅れが生じない。

また、錠剤内部に滑沢剤を含ませていないので、打錠圧を低くして打錠しているので、固体分散体粉粒体の機能が損なわれていない。

【0038】

請求項9に記載の錠剤は、請求項7又は請求項8に記載の錠剤の、滑沢剤の使用量が、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下とされている。

この錠剤では、錠剤の表面に滑沢剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤として適しており、また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶けることが要求される錠剤として好適に用いることができる。

【0039】

請求項10に記載の錠剤は、請求項7～9のいずれかに記載の錠剤の錠剤本体の形状が、異形であることを特徴とする。

ここに、本明細書で用いる「異形」は、錠剤の円形以外の形状を意味し、例えば、トラック型（カプセル型）や、ラグビーボール型や、3角形型、4角形型、5角形型その他の多角形型や、ダイヤモンド型、アーモンド型、砲弾型、半月型、ハート型、星型などの形状を意味する。

【0040】

この錠剤では、錠剤本体の形状が異形としている。この形状により、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤であって、且つ、容易に薬剤を識別できる、投薬ミスを生じ難い、錠剤を、市場に供給することができる。

請求項11に記載の錠剤は、請求項7～10のいずれかに記載の錠剤が、錠剤本体の表面に割線を有する。

【0041】

この錠剤では、錠剤本体の表面に割線を設けている。これにより、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤であって、分割可能な錠剤を、市場に供給することができる。

【0042】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明に係る錠剤の製造方法について、図面を参照しながら、更に詳しく説明する。

ここでは、ロータリ型錠剤機を用いた場合を例にして、本発明について説明する。

【0043】

図1は、本発明を実施するために使用したロータリ型錠剤機の回転テーブルを中心に、その一部を拡大して概略的に示す構成図である。

また、図2は、図1に示す回転テーブルを中心に、その一部を拡大して概略的に示す断面図である。

このロータリ型錠剤機Aは、図1及び図2に示すように、回転可能に設けられ

、且つ、円周方向に複数の臼1、・・・が設けられた回転テーブル2と、回転テーブル2に設けられた複数の臼1、・・・に対応して設けられた、複数の上杵3、・・・及び下杵4、・・・とを備えている。そして、臼1内に成形材料を充填する位置P2の前段位置P1には、散布室8が設置されており、散布室8には、空気脈動波発生装置7が接続され、且つ、散布室8内には、滑沢剤Lを噴射する噴射用ノズル9が設置された構成となっている。この例では、噴射用ノズル9には、圧縮空気を充填したポンベのような空気源10が接続されており、空気源10より発生させた空気により、噴射用ノズル9から滑沢剤Lが噴霧されるようにしてある。

【0044】

次に、この装置Aを使用して、錠剤を製造する工程について説明する。

まず、回転テーブル2を所定の速度で回転し、回転テーブル2の回転に伴って、散布室8が設置された位置P1にきた臼1に、空気脈動波発生装置7を駆動して、散布室8内に空気脈動波を発生させるとともに、噴射用ノズル9から滑沢剤Lを噴霧して、臼1の内周面1s、上杵3の下端面3s、及び、下杵4の上端面4sに滑沢剤Lを塗布する。

【0045】

次に、回転テーブル2の回転に伴って、臼1内に成形材料mを充填する位置P2にきた臼1に成形材料mを充填し、余分な成形材料をすりきりした後、成形材料mが充填された臼1が、成形材料mを圧縮して錠剤を製造する位置P3にきたときに、下端面3sに滑沢剤Lが塗布された上杵3と、上端面4sに滑沢剤Lが塗布された下杵4とにより、成形材料mを圧縮して錠剤を製造し、更に、臼1が、位置P4にきた時に、臼1内から錠剤Tを排出して、錠剤を製造する。

【0046】

図3(a)は、散布室8の構成を中心に示す概略的な構成図であり、図3(b)は、空気脈動波発生装置7を例示的に示す構成図である。

この例では、空気脈動波発生装置7は、導管13を介して散布室8に接続されている。

また、図3(b)中、71はプロアーを、72は円筒型の筒体を、73は筒体

72内に回転軸74を中心にして、回転可能に、且つ、筒体72内を2分割するように設けられた弁体を、各々示す。筒体72の側面には、所定の位置に、導管13と、プロアー71に連結される導管14とが接続されている。そして、弁体73は、弁体回転制御装置（図示せず。）により、所望の回転速度で回転できるようになっている。

【0047】

プロアー71を所定の回転数で回転させるとともに、弁体73を所定の回転速度で回転すると、図3（b）中、弁体73が、実線で示される位置にある時は、散布室8とプロアー71とが連通状態になり、また、弁体73が、想像線で示される位置にある時は、散布室8とプロアー71との間が弁体73により遮断された状態になり、例えば、図4（a）に示すような、山が大気圧で、谷が負の圧力の空気脈動波を散布室8内に発生させたり、また、図4（b）に示すような、山と谷とがともに負の圧力の空気脈動波を散布室8内に発生させることができる。

【0048】

ここで、「負の圧力」とは、散布室8内の圧力が、散布室8外の圧力（大気圧）より低くなっていることを意味する。

この錠剤の製造方法では、成形材料m中には、滑沢剤Lを含んでいないため、打錠圧を1トン（t o n）／cm²以下としても、製造される錠剤に実用的な硬度が得られるので、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物を含有する錠剤や、固体分散体粉粒体を含有する錠剤を製造するのに適している。

【0049】

且つ、散布室8内に、図4（a）または図4（b）に示すような、空気脈動波を発生した状態で、噴射用ノズル9より滑沢剤Lを噴霧すると、噴霧された滑沢剤Lは、空気脈動波により拡散し、散布室8内に収容された臼1の内周面1s、散布室8内に収容された臼1に対応して設けられた上杵3の下端面3sや、及び、下杵4の上端面4sに均一に塗布される。

【0050】

即ち、この錠剤の製造方法では、臼1の内周面1s、上杵3の下端面3sや、及び、下杵4の上端面4sに均一に滑沢剤Lを塗布するために、散布室8内に

噴霧する滑沢剤Lは、極めて、微量であっても、成形材料mが、打錠機Aの臼1、上杵3及び下杵4に付着するのを防止できる。

このことを利用して、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧量を、一錠剤の重量当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下となるように調整すれば、製造される錠剤Tは、その表面にのみ、臼1の内周面1s、上杵3の下端面3s及び下杵4の上端面4sに塗布されていた滑沢剤Lの一部が僅かに付着しているだけとなり、錠剤Tの内部には、滑沢剤Lを殆ど含まない錠剤が製造できる。

【0051】

この結果、製造される錠剤Tは、従来の製造方法により製造された錠剤に比べ、錠剤T中に含まれる滑沢剤Lの使用量が著しく少ないので、従来の錠剤に見られたような滑沢剤Lの撥水性が原因して錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が一切生じない。

従って、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤（素錠）Tは、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤として適している。

【0052】

また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤を製造することができる。

尚、この例では、空気脈動波発生装置7として、図3(b)に示したような装置を用いた例を示したが、これは、単に、例示であって、空気脈動波発生装置7としては、種々のものを用いることができる。例えば、導管13の終端にプロア-71を接続するとともに、導管13の途中に、導管13を開閉する電磁弁を設け、プロア-71を所定の回転数で回転させて吸引するとともに、電磁弁により、導管を所定の周期で開閉してもよく、また、導管13の終端にプロア-71を接続し、プロア-71を所定の周期で速く回転させたり、遅く回転させるようにして、散布室8内の空気を所定の周期で、強く吸引したり弱く吸引したりしてもよい。

【0053】

また、上記した例では、散布室8内に、図4(a)または図4(b)に示すような、空気脈動波を発生させた例を示したが、図5に示すような装置を構成し、散布室8内に図6(a)または図6(b)に示すような空気脈動波を発生させるようにしてもよい。即ち、図5に示す例では、図5(a)に示すように、導管13の終端に、空気脈動波発生装置7Aを接続し、導管13の途中に、滑沢剤Lを貯留したホッパー15を接続し、ホッパー15には、圧縮空気が充填されたボンベ等の圧縮空気発生手段16を接続している。尚、図5(a)中、17で示す装置は、必要により設けられるプロアーを示しており、プロアー17を駆動させると、散布室8内の空気を吸引し、散布室8内に送り込まれた空気脈動波及び滑沢剤Lが散布室8から排出が促されるようになっている。

【0054】

空気脈動波発生装置7Aは、図5(b)に示すように、プロアー71と、導管13のプロアー71とホッパー15が接続される位置との間に接続された円筒型の筒体72と、筒体72内に回転軸74を中心にして、回転可能に、且つ、筒体72内を2分割するように設けられた弁体73とを備える。筒体72の側面には、所定の位置に、導管13と、プロアー71に連結される導管14とが接続されている。そして、弁体73は、弁体回転制御装置(図示せず。)により、所望の回転速度で回転できるようになっている。

【0055】

プロアー71を所定の回転数で回転させて、散布室8へ送風するとともに、弁体73を所定の回転速度で回転すると、図5(b)中、弁体73が、実線で示される位置にある時は、散布室8とプロアー71とが連通状態になり、また、弁体73が、想像線で示される位置にある時は、散布室8とプロアー71との間が弁体73により遮断された状態になり、例えば、図6(a)に示すような、山が正の圧力で、谷が大気圧の空気脈動波を散布室8内に発生させたり、また、図6(b)に示すような、山と谷とがともに正の圧力の空気脈動波を散布室8内に発生させてもよい。そして、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段16を駆動させて、ホッパー15内に収容された滑沢剤Lを導管13へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤Lを散布室8内へ送り込むようにしてもよい。

【0056】

ここで、正の圧力とは、散布室8内の圧力が、散布室8外の圧力（大気圧）より高くなっていることを意味する。

また、導管13の終端にプロアー71を接続するとともに、導管13の途中に、導管13を開閉する電磁弁を設け、プロアー71を所定の回転数で回転させて散布室8へ空気を送風するとともに、電磁弁により、導管を所定の周期で開閉させて、空気脈動波を散布室8内及び導管13内に発生させ、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段16を駆動させて、ホッパー15内に収容された滑沢剤Lを導管13へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤Lを散布室8内へ送り込むようにしてもよく、また、導管13の終端にプロアー71を接続し、プロアー71を所定の周期で速く回転させたり、遅く回転させるようにして、散布室8内の空気を所定の周期で、散布室8へ空気を強く送風したり弱く送風し、空気脈動波を散布室8内及び導管13内に発生させ、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段16を駆動させて、ホッパー15内に収容された滑沢剤Lを導管13へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤Lを散布室8内へ送り込むようにしてもよい。

次に、具体的な実験データに基づいて、本発明を説明する。

（実験例1）

ここでは、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含有する錠剤を製造した例を示す。

【0057】

10w/v%のセラペプチダーゼ水溶液に、15w/v%乳糖水溶液を、セラペプチダーゼ100gに対し、乳糖が50gとなるように混合し、当初温度-5°C、圧力10-3mmHg、27時間後の最終温度+60°C、圧力10-1mmHgの条件下で乾燥凍結したものを、混合、練合、乾燥、整粒し、表1に、その処

方を示す粉粒体（平均粒子径：60μm）を準備した。

【0058】

【表1】

配合成分	処方 (m g)
セラペブチダーゼ	5 m g
乳糖	87 m g
コンスター	37.5 m g
イソプロパノール	0.015 ml

【0059】

次に、図1に示したような空気脈動波発生装置7を備えるロータリ型錠剤機Aを使用して、整粒した造粒物が130m g／錠剤となるように、直径が、7mmの杵臼セットを用いて、1分間に回転テーブル2を30回転させる速度で、連續打錠した。

滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、散布室内に噴霧するステアリン酸マグネシウムの使用量を、製造される一錠剤当たりに含まれる滑沢剤の重量%が、0.03重量%となるように調整した。

【0060】

尚、打錠機の本体としては、畠製作所製HATA HT-X20を使用した。

図1に示したような空気脈動波発生装置7を備えるロータリ型錠剤機Aを使用した場合、打錠圧は、0.7トン(t o n) / cm²で、製造される錠剤に実用的な硬度が得られることが判った。

尚、空気脈動波の条件は、特に限定されることは無いが、この例では、空気脈動波の周期は、1Hz以上10Hz以下とし、外気圧に対し、谷が、10%～5%程度低い圧になるように、且つ、山が、外気圧とほぼ等しいか、これよりやや低い圧となる条件で行った。

【0061】

また、空気脈動波の条件は、特に限定されることは無いが、この例では、空気脈動波の周期は、1Hz以上10Hz以下とし、外気圧に対し、谷が、10%程度低い圧になるように、且つ、山が、外気圧とほぼ等しいか、これよりやや低い

圧となる条件で行った。

(比較例1)

実験例1で用いた表1に示す処方の粉粒体材料に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、一錠剤の全重量に対し、ステアリン酸マグネシウムが、0.8重量%となるように添加し、V型混合機を用いて良く混合した後、この成形材料を130mg/錠剤となるように、直径が7mmの杵臼セットを用いて、1分間に回転テーブルを30回転させる速度で、内部滑沢法により、連続して、錠剤を打錠した。

【0062】

打錠機としては、畠製作所製HATA HT-X20を使用した。

この場合、打錠圧は、0.7トン(ton)/cm²では、製造される錠剤に実用的な硬度が得られないことが判った。

(比較例2)

実験例1で用いた表1に示す処方の粉粒体材料を130mg/錠剤となるように、実施例1と同様の、直径が、7mmの杵臼セットを用い、この杵臼セットの杵の表面及び臼の表面に、特公昭41-11273号公報に記載の方法にしたがって、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用して、製造される一錠剤当たりに対し、滑沢剤の重量%が、0.03重量%となる量を付着させ、しかしる後に、1分間に回転テーブルを30回転させる速度で、連続して、錠剤を打錠した。

【0063】

打錠機としては、畠製作所製HATA HT-X20を使用した。

次に、実験例1、比較例1及び比較例2で得られた3種の錠剤を、各々、日本薬局方に準じた崩壊試験を所定の検体数(N=5)で行った。

結果を表2に示す。

【0064】

【表2】

	打錠圧 (ton/cm ²)	硬度 (kg)	崩壊時間 (分)	
			平均値 (標準偏差)	実測値
実験例1	0.7	7	3.0 (±0.2)	3.0
				2.7
				2.9
				3.2
				3.1
				7.2
比較例1	0.7	4	7.2 (±0.9)	7.8
				8.3
				6.4
				6.2
				4.1
				3.5
比較例2	0.7	7	4.0 (±0.6)	3.3
				4.8
				4.5

【0065】

表2より、実験例1は、比較例1に比べ、硬度が高く、比較例1、2に比べ、崩壊時間が短く、また、崩壊時間のバラツキも小さいことが、明らかとなった。
(比較例3)

実験例1で用いた表1に示す処方の粉粒体材料に、滑沢剤として、ステアリン

酸マグネシウムを使用し、一錠剤の全重量に対し、ステアリン酸マグネシウムが、0.8重量%となるように添加し、V型混合機を用いて良く混合した後、この成形材料130mg/錠剤となるように、直径が7mmの杵臼セットを用いて、1分間に回転テーブルを30回転させる速度で、内部滑沢法により、連続して、錠剤を打錠した。

【0066】

この場合、製造される錠剤の硬度が実用的な硬度となるように、打錠圧は、1.3トン(ton)/cm²とした。

次に、実験例1、比較例2及び比較例3について、セラペプチダーゼの残存率を測定した所、残存率は、実験例1>比較例2>比較例3となった。

より具体的に説明すると、実験例1、比較例2及び比較例3で得たセラペプチダーゼを含有する錠剤を、40℃で3カ月間保存した後、セラペプチダーゼの残存率を測定した所、実験例1の残存率は、98.8%であったのに対し、比較例2は90.7%であり、又、比較例3は87.9%であり、このことより、本発明に従って製造されるセラペプチダーゼを含有する錠剤は、従来の製造方法により製造されるセラペプチダーゼを含有する錠剤に比べ、安定性が高いことが明らかになった。

【0067】

また、実験例1と比較例1～3の各々について、5時間、連続打錠し、経時的に、得られた錠剤をサンプリングし、製造された錠剤の表面の滑らかさから、スティッキングを生じなかった時間を判定した所、実験例1は、5時間経過した時点でも、スティッキングを生じていなかったのに対し、比較例1、3は、1時間経過時点で、既に、スティッキングを生じており、また、比較例2は、2時間経過時点で、既に、スティッキングを生じていた。

【0068】

以下、表3～表5に示す種々の薬物について、同様の試験を行った所、本発明に従えば、いずれの薬物を用いても、打錠圧を1トン(ton)/cm²以下として打錠しても、実用的な硬度が得られ、且つ、本発明に従って製造される錠剤は、いずれも、従来の製造方法により製造される錠剤に比べ、含有されている薬

物の安定性が高いことが明らかになった。

【0069】

【表3】

1. 解熱、鎮痛、消炎剤	インドメタシン、ジクロフェナックナトリウム、イブプロフェン、アスピリン、デキサメタゾン、ブレドニゾロン、ロキソプロフェンナトリウム、ケトプロフェン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、ストレプトキナーゼ、サリチルアミド
2. 制酸、抗潰瘍剤	ファモチジン、スクラルファート、シメチジン、アセグルタミドアルミニウム、水酸化アルミニウムゲル、炭酸水素ナトリウム、ジアスターーゼ、銅クロロフィリンナトリウム、エルーゲルタミン、アルギン酸ナトリウム
3. 高血圧症、 狭心症治療剤	塩酸ベニジピン、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ベジル酸アムロジピン
4. 抗生物質	アモキシシリソ、アンビシリソ、塩酸ミノサイクリン
5. 鎮咳、抗喘息、 気管支拡張剤	テオフィリン、塩酸メチルエフェドリン、クロモグリク酸ナトリウム、硫酸サルブタモール、リン酸コデイン
6. 利尿剤	フロセミド、フロロチアジド、スピロノラクトン
7. トランキライザー	ジアゼパム、クロルプロマジノン、ハロペリドール、プロムペリドール、リスペリドン
8. 痛風治療剤	アロブリノール、プロベネシド
9. 血液凝固阻止剤	ワルファリンカリウム、ヘパリンナトリウム、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、チソキナーゼ
10. 血液凝固剤	血液凝固第8因子、活性化プロトロンビン複合体
11. エリスロポエチン 製剤	エポエチンベータ、エポエチンアルファ
12. コレステロール及 び脂質減少剤	プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ペザフィブレート、ニコチン酸トコフェロール、デキストラン硫酸
13. 脳血管、抹消血管 拡張剤	ニセルゴリン、イブジラスト、シチコリン、塩酸フルナリジン
14. カルシトニン製剤	エルカトニン、合成サケカルシトニン
15. 抗てんかん剤	フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ゾニサミド

【0070】

【表4】

16. 消化管運動機能調整剤	メトクロプラミド、ドンペリドン、シサブリド
17. 去痰剤	塩酸プロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸アンブロキソール
18. 糖尿病治療剤	グリベングラミド、トルブタミド、インスリン、グルカゴン様インスリノトロピックペチド
19. 循環器用剤	ユビデカレノン、ATP-2ナトリウム、ニトログリセリン、2硝酸イソソルビド
20. ビタミン剤	ビタミンA、ビタミンB類、ビタミンC、ビタミンD、葉酸
21. 激尿治療剤、抗利尿ホルモン剤	塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、酢酸デスマブレシン、バソブレシン
22. アンギオテンシン変換酵素阻害剤	マレイン酸エナブリル、アラセブリル
23. パーキンソン氏病治療剤	ドロキシドバ、メシリ酸ペルゴリド、レボドバ、カルビドバ
24. 消化剤	脾臓消化酵素配合剤、サナクターゼ配合剤、胃粘膜抽出製剤、チラクターゼ
25. 制癌剤	テガフル、フルオロウラシル、ドキシフルリジン、メトトレキサート、エトボシド、硫酸ビンデン、塩酸エビルビシン、エル・アスバラギナーゼ、酢酸リューブロレイン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノン、クエン酸タモキシフェン、フィルグラスチム、レノグラスチム、ナルトグラスチム、レンチナン、インターフェロン
26. 免疫抑制剤	シクロスボリン、ミゾリビン、免疫グロブリン
27. 鎮痛剤	塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、硫酸モルヒネ、塩酸ブブレノルフィン、ベンタゾシン、フェンタニル
28. 催眠鎮静剤	プロチゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、塩酸フルラゼパム
29. 向知能薬	イデベノン、プロベントフィリン、塩酸インデロキサジン、塩酸ビフェメラン

【0071】

【表5】

30. 抗アレルギー剤	プロピオン酸ベクロメタゾン、フマル酸ケトチフェン、アンレキサノクス、テルフェナジン、塩酸アゼラスチン、トラニラスト、オロバタジン、オキサトミド、塩酸エビナスチン、アステミゾール
31. 診断用検査試薬、その他	13炭素尿素、グルカゴン、デンプン部分加水分解物、プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサンA2、血小板活性化因子、インスリン様成長因子、神経成長因子、上皮細胞増殖因子、血管新生因子、リボ核酸、デオキシリボ核酸、オリゴヌクレオチド、トレハロース、デキストラン、キチン、アラビアゴム、寒天、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、シクロデキストリン、ベータグルカン、トリブシン、キモトリブシン、ペプシン、アブロチニン、ベスタチン、おたふく風邪ワクチン、ポリオワクチン、

【0072】

また、製造される錠剤に、ステイッキング等が生じ難いことも明らかになった。

(実験例2)

ここでは、固体分散体の粉粒体を含有する錠剤を製造した例を示す。

ドンペリドンを粉碎した原末（平均粒子径：60 μm）500gに対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（商品名：Aコート、AS-MP、信越化学工業社製）2500gを混合し、その後、少量の水を添加しながら、口径4mmφ×2のダイを装着した2軸型エクストルーダー（KEX-25：栗本鉄工所社製）を用いてバレル温度を100℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い、固体分散体を得た。

【0073】

次に、以上により得られた固体分散体をサンプルミル（形式：AP-S、細川鉄工所社製）を用いて微粉碎した。

次に、外部滑沢式打錠機Aを用いて、以上により得られた固体分散体粉粒体を、杵3、4と臼1とを散布室10内に収容し、散布室10内に、図4(a)に示

すような空気脈動波を発生させて、杵3、4の表面及び臼1の表面に、滑沢剤Lとして、ステアリン酸マグネシウムを塗布し、杵3、4の表面及び臼1の表面に、ステアリン酸マグネシウムが塗布された、杵3、4の表面及び臼1を用いて、顆粒を、1分間に回転テーブル2を30回転させる速度で、連続して、打錠した。

【0074】

空気脈動波の条件は、特に限定されることはないが、この例では、空気脈動波の周期は、1Hz以上10Hz以下とし、外気圧に対し、谷が、10%程度低い圧になるように、且つ、山が、外気圧とほぼ等しいか、これよりやや低い圧となる条件で行った。

次に、以上により得られた固体分散体の錠剤の溶解度試験と、この錠剤を粉碎し、粉末X線回折（250メッシュ通過）とを行った。

(比較例4)

ドンペリドンを粉碎した原末（平均粒子径： $60\text{ }\mu\text{m}$ ）500gに対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（商品名：Aコート、AS-MP、信越化学工業社製）2500gを混合し、その後、小量の水を添加しながら、口径4mm ϕ \times 2のダイを装着した2軸型エクストルーダー（KEX-25：栗本鉄工所社製）を用いてバレル温度を100℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い、固体分散体を得た。

【0075】

次に、以上により得られた固体分散体をサンプルミル（形式：AP-S、細川鉄工所社製）を用いて微粉碎し、得られた微粒子の溶解度試験と、粉末X線回折（250メッシュ通過）とを行った。

その結果、実験例2と比較例4とは、ほぼ同じ溶解度を示し、且つ、ともに、ドンペリドンの結晶ピークが消滅していることが明らかになった。

【0076】

また、実験例2と比較例4の各々について、5時間、連続打錠し、経時的に、得られた錠剤をサンプリングし、製造された錠剤の表面の滑らかさから、スティッキングを生じなかった時間を判定した所、実験例2は、5時間経過した時点で

も、スティッキングを生じていなかったのに対し、比較例4は、1時間経過時点で、既に、スティッキングを生じていた。

【0077】

以下、表3～表5に示す種々の薬物について、2軸型エクストルーダーを用いて、種々の固体分散体を製造し、実験例2と比較例4と同様の試験を行ったが、外部滑沢式打錠機Aを用い、杵3、4と臼1とを散布室10内に収容し、散布室10内に、図4(a)に示すような空気脈動波を発生させて、杵3、4の表面及び臼1の表面に、滑沢剤Lを塗布し、杵3、4の表面及び臼1の表面に、ステアリン酸マグネシウムが塗布された、杵3、4の表面及び臼1を用いて、顆粒を、1分間に回転テーブル2を30回、回転させる速度で、連続打錠した錠剤と、固体分散体をサンプルミルを用いて微粉碎して得られた微粒子とは、各々、互いに、ほぼ同じ溶解度を示し、且つ、ともに、薬物の結晶ピークが消滅していることが明らかになった。

【0078】

以上の結果から、本発明に係る錠剤の製造方法は、固体分散体の錠剤を製造する際に、好適に用いることができる事が、明らかになった。

次に、図7～図11の各々に示す錠剤の雌型を構成する杵と臼とを用いる以外は、実験例1、実験例2と同様にして、種々の異形錠剤を作製した。

ここに、図7(a)に示す錠剤は、一般に、フラット プレイン (FLAT PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図7(b)に示す錠剤は、一般に、シャロウ コンケーブ プレイン (SHALLOW CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図7(c)に示す錠剤は、一般に、ノーマル コンケーブ プレイン (NORMAL CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図7(d)に示す錠剤は、一般に、ディープ コンケーブ プレイン (DEEP CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図7(e)に示す錠剤は、一般に、ボール又はピル (BALL OR PILL) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、又、図7(f)に示す錠剤は、一般に、フラット ビベリッド エッジ (FLAT BEVELLED EDGE) と呼ばれる円形状の錠剤を示している。

【0079】

また、図8（a）に示す錠剤は、一般に、ダブル ラディアス（DOUBLE RADIUS）と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図8（b）に示す錠剤は、一般に、ビベル アンド コンケーブ（BEVEL AND CONCAVE）と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図8（c）に示す錠剤は、一般に、ディンプル（DIMPLE）と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図8（d）に示す錠剤は、一般に、リング（RING）と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図8（e）に示す錠剤は、一般に、リム（RIM）と呼ばれる円形状の錠剤を示し、又、図8（f）に示す錠剤は、一般に、カプセル（CAPSULE）と呼ばれるカプセル形状の錠剤を示している。

【0080】

また、図9（a）に示す錠剤は、一般に、オーバル（OVAL）と呼ばれる橢円形状の錠剤を示し、図9（b）に示す錠剤は、一般に、エリップス（ELLISS）と呼ばれる橢円形状の錠剤を示し、図9（c）に示す錠剤は、一般に、スクエア（SQUARE）と呼ばれる四角形状の錠剤を示し、図9（d）に示す錠剤は、一般に、トライアングル（TRIANGLE）と呼ばれる三角形状の錠剤を示し、図9（e）に示す錠剤は、一般に、ペンタゴン（PENTAGON）と呼ばれる五角形状の錠剤を示し、又、図9（f）に示す錠剤は、一般に、ヘキサゴン（HEXAGON）と呼ばれる六角形状の錠剤を示している。

【0081】

また、図10（a）に示す錠剤は、一般に、ヘプタゴン（HEPTAGON）と呼ばれる七角形状の錠剤を示し、図10（b）に示す錠剤は、一般に、オクタゴン（OCTAGON）と呼ばれる八角形状の錠剤を示し、図10（c）に示す錠剤は、一般に、ダイヤモンド（DIAMOND）と呼ばれるダイヤモンド形状の錠剤を示し、図10（d）に示す錠剤は、一般に、ピロウ又はバレル（PILE LOW OR BALLET）と呼ばれる枕形状の錠剤を示し、図10（e）に示す錠剤は、一般に、レクタングル（RECTANGLE）と呼ばれる方形状の錠剤を示し、又、図10（f）に示す錠剤は、一般に、アーモンド（ALMOND）と呼ばれるアーモンド形状の錠剤を示している。

【0082】

また、図11(a)に示す錠剤は、一般に、アロウ ヘッド(ARROW HEAD)と呼ばれる鎌形状の錠剤を示し、図11(b)に示す錠剤は、一般に、バレット(BULLET)と呼ばれる砲弾形状の錠剤を示し、図11(c)に示す錠剤は、一般に、ハーフ ムーン(HALF MOON)と呼ばれる半月形状の錠剤を示し、図11(d)に示す錠剤は、一般に、シェルド(SHELD)と呼ばれる貝殻形状の錠剤を示し、図11(e)に示す錠剤は、一般に、ハート(HEART)と呼ばれるハート形状の錠剤を示し、又、図11(f)に示す錠剤は、一般に、スター(STAR)と呼ばれる星形状の錠剤を示している。

【0083】

図7～図11の各々に示す錠剤の雌型を構成する杵と臼とを各々用い、5時間、連続打錠し、経時的に、得られた錠剤をサンプリングし、製造された錠剤の表面の滑らかさから、ステイッキングを生じた時間を判定した所、5時間後でも、ステイッキングを生じなかった。

以上の結果から、本発明に係る錠剤の製造方法は、円形錠剤を製造する場合のみならず、異形錠剤を製造する際にも、好適に用いることができる事が、明らかになった。

【0084】

また、刻印や割線を有する錠剤についても、実験例1、実験例2とは、上杵として、割線を形成する突条を有するものを用いる以外は同様にして、種々の分割錠剤を作製した。

5時間、連続打錠し、経時的に、得られた錠剤をサンプリングし、製造された錠剤の表面の滑らかさから、ステイッキングを生じた時間を判定した所、5時間後でも、ステイッキングを生じなかった。

【0085】

尚、上記した実験例では、いずれも、負の空気脈動波を用いた例について説明したが、空気脈動波は、負の空気脈動波に限らず、正の空気脈動波を用いても、同様の結果を得ることができる。

この場合、正の空気脈動波の条件は、特に限定されることは無いが、周期は、

1 Hz 以上 10 Hz 以下とし、外気圧に対し、山が、10%~5%程度高い圧になるように、且つ、谷が、外気圧とほぼ等しいか、これよりやや高い圧となる条件で行えば良い。

【0086】

【発明の効果】

以上、詳細に説明したように、請求項1に記載の錠剤の製造方法では、杵及び臼に、空気脈動波を発生させた散布室内で、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布するようにしたので、従来の外部滑沢法に比べ、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を均一に塗布できる。この結果、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体を打錠する工程において、杵の表面及び臼の表面に、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体が付着し難くなり、製造される生物学的製剤の錠剤に、ステイッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等を生じ難い。

【0087】

且つ、錠剤の表面に滑沢剤が付着しているの過ぎず、その内部には、滑沢剤が含まれていないため、滑沢剤を内部に含む錠剤に比べ、低い打錠圧（具体的には、1トン（ton）/cm²未満の打錠圧）を用いて、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体を打錠しても、製造される錠剤は、実用レベルの硬度を有する。

【0088】

請求項2に記載の錠剤の製造方法では、杵及び臼に、空気脈動波を発生させた散布室内で、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布するようにしたので、従来の外部滑沢法に比べ、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を均一に塗布できる。その結果、この結果、固体分散体粉粒体を打錠する工程において、杵の表面及び臼の表面に、成形材料が付着し難くなり、製造される固体分散体の錠剤に、ステイッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等を生じ難い。

【0089】

しかも、製造される固体分散体の錠剤は、その表面に滑沢剤が付着しているの過ぎず、その内部には、滑沢剤が含まれていないため、滑沢剤を内部に含む固体分散体の錠剤に比べ、低い打錠圧を用いて、固体分散体粉粒体を打錠しても、製

造される固体分散体の錠剤は、実用レベルの硬度を有する。

したがって、この錠剤の製造方法を用いれば、低い打錠圧で、固体分散体の錠剤を製造できるので、固体分散体の物性が変化することがない。

【0090】

請求項3に記載の錠剤の製造方法では、打錠する錠剤の一錠当たりの使用量を、0.0001重量%以上0.2重量%以下としたので、錠剤の崩壊時間が延長したり、硬度が低下したりしない。

請求項4に記載の錠剤の製造方法では、割線を形成する突条を設けた杵を用いているので、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含む分割可能錠剤や、機能が損なわれていない固体分散体粉粒体を含む分割可能錠剤を容易に製造することができる。

【0091】

請求項5に記載の錠剤の製造方法では、打錠工程において、ステイッキング等が生じないことを利用して、連続打錠するようにしているので、工業的生産が可能になる。

請求項6に記載の錠剤の製造方法では、成形材料を打錠する工程の打錠圧を、低圧にしているので、錠剤中に含ませる顆粒が、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含む粉粒体材料であっても、そのような化合物変性又は失活させることなく、錠剤化できる。

【0092】

また、錠剤中に含ませる顆粒が、固体分散体粉粒体であっても、固体分散体粉粒体の機能を破壊することなく、錠剤化できる。

請求項7に記載の錠剤は、錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有するので、滑沢剤の撥水性等が原因となる錠剤の崩壊時間の遅れが生じない。

また、錠剤内部に滑沢剤を含ませていないので、打錠圧を低くして打錠しているので、顆粒を構成する高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体材料が、変性したり又は失活したりすることがない。

【0093】

請求項8に記載の錠剤は、錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有するので、滑沢剤

の撥水性等が原因となる錠剤の崩壊時間の遅れが生じない。

また、錠剤内部に滑沢剤を含ませていないので、打錠圧を低くして打錠しているので、固体分散体粉粒体の機能が損なわれていない。

請求項9に記載の錠剤では、錠剤の表面に滑沢剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

【0094】

従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤として適しており、また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶けることが要求される錠剤として好適に用いることができる。

【0095】

請求項10に記載の錠剤では、錠剤本体の形状が異形としている。この形状により、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤であって、且つ、容易に薬剤を識別できる、投薬ミスを生じ難い、錠剤を、市場に供給することができるのである。

請求項11に記載の錠剤では、錠剤本体の表面に割線を設けている。これにより、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤であって、分割可能な錠剤を、市場に供給することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に係る錠剤の製造方法に用いる外部滑沢式打錠機の一例の要部を拡大して概略的に示す断面図である。

【図2】

図1に示す外部滑沢式打錠機を概略的に示す断面図である。

【図3】

図1に示す外部滑沢式打錠機の要部を概略的に示す図であり、図3(a)は、

本発明に係る外部滑沢式打錠機の要部を概略的に示す断面図であり、また、図3（b）は、空気脈動波発生装置を中心に示す概略的に示す断面図である。

【図4】

空気脈動波の具体例を示す説明図であり、図4（a）及び図4（b）に、各々、負圧の空気脈動波の具体例を示す。

【図5】

本発明に係る錠剤の製造方法に用いる外部滑沢式打錠機の他の一例を概略的に示す図であり、図5（a）は、本発明に係る外部滑沢式打錠機の要部を概略的に示す断面図であり、また、図5（b）は、空気脈動波発生装置を中心に示す概略的に示す断面図である。

【図6】

空気脈動波の具体例を示す説明図であり、図6（a）及び図6（b）に、各々、正圧の空気脈動波の具体例を示す。

【図7】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図7中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図8】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図8中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図9】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図9中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図10】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図10中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図11】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図11中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図12】

特公昭41-11273号公報に記載の、従来の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

【図13】

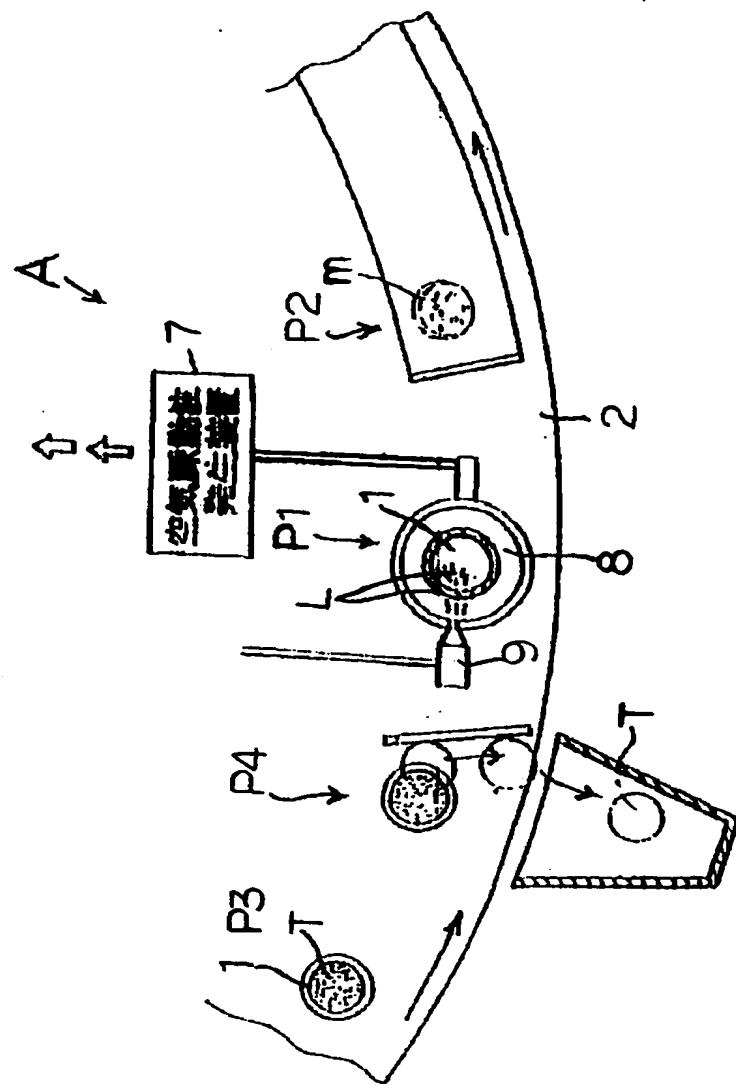
特公昭56-14098号公報に記載の、従来の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

【符号の説明】

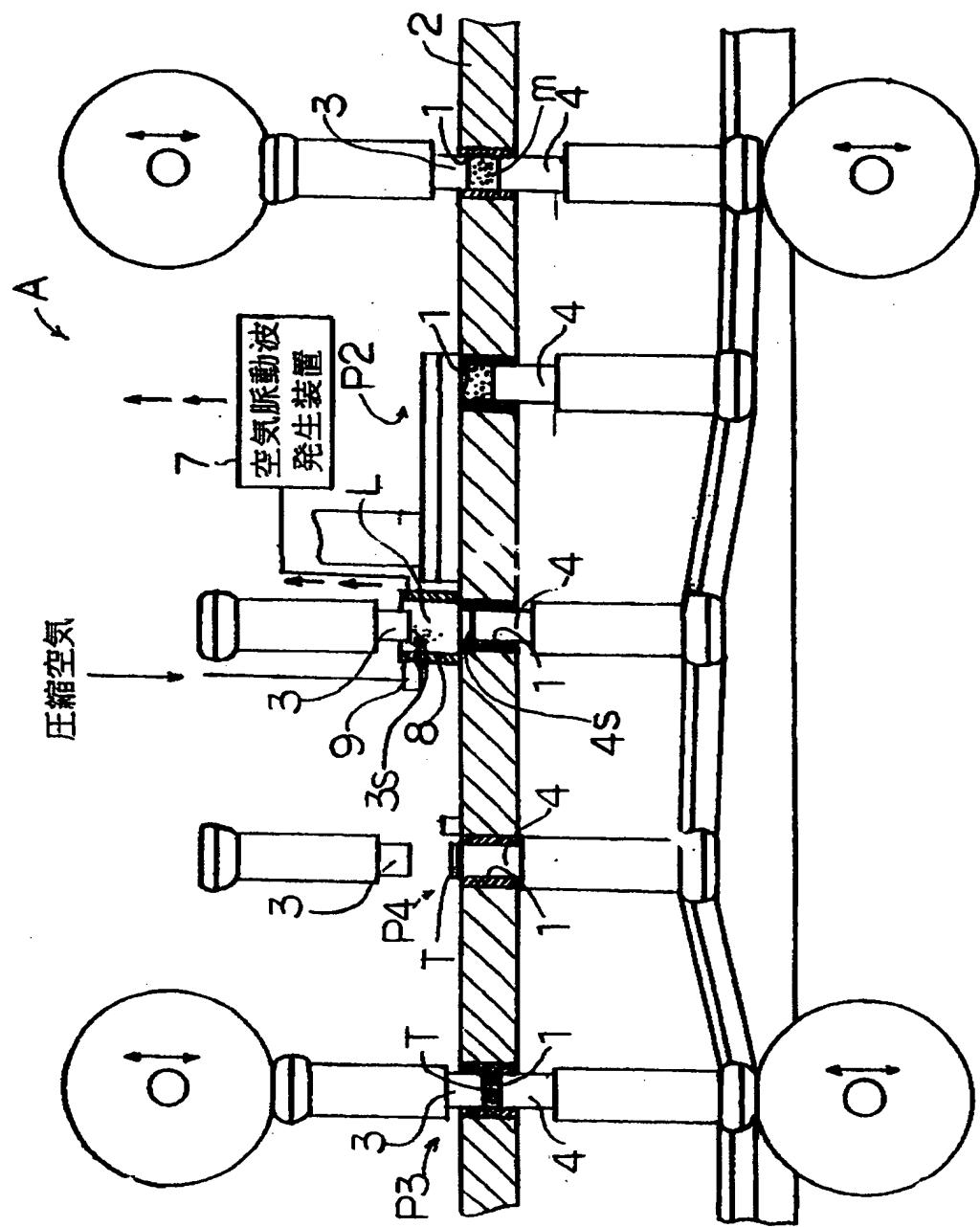
- 1 眩
- 2 回転テーブル
- 1 s 眩の内周面
- 3 上杵
- 3 a 上杵の下端部
- 3 s 上杵の下端面
- 4 下杵
- 4 s 下杵の上端面
- 10 散布室
- 11 滑沢剤噴霧器
- 12、12A 空気脈動波発生装置
- 13、13A 導波管
- 1
- 4 筒状体
- 20 眩の上側周縁部
- A 打錠機
- m 成形材料
- T 錠剤

【書類名】 図面

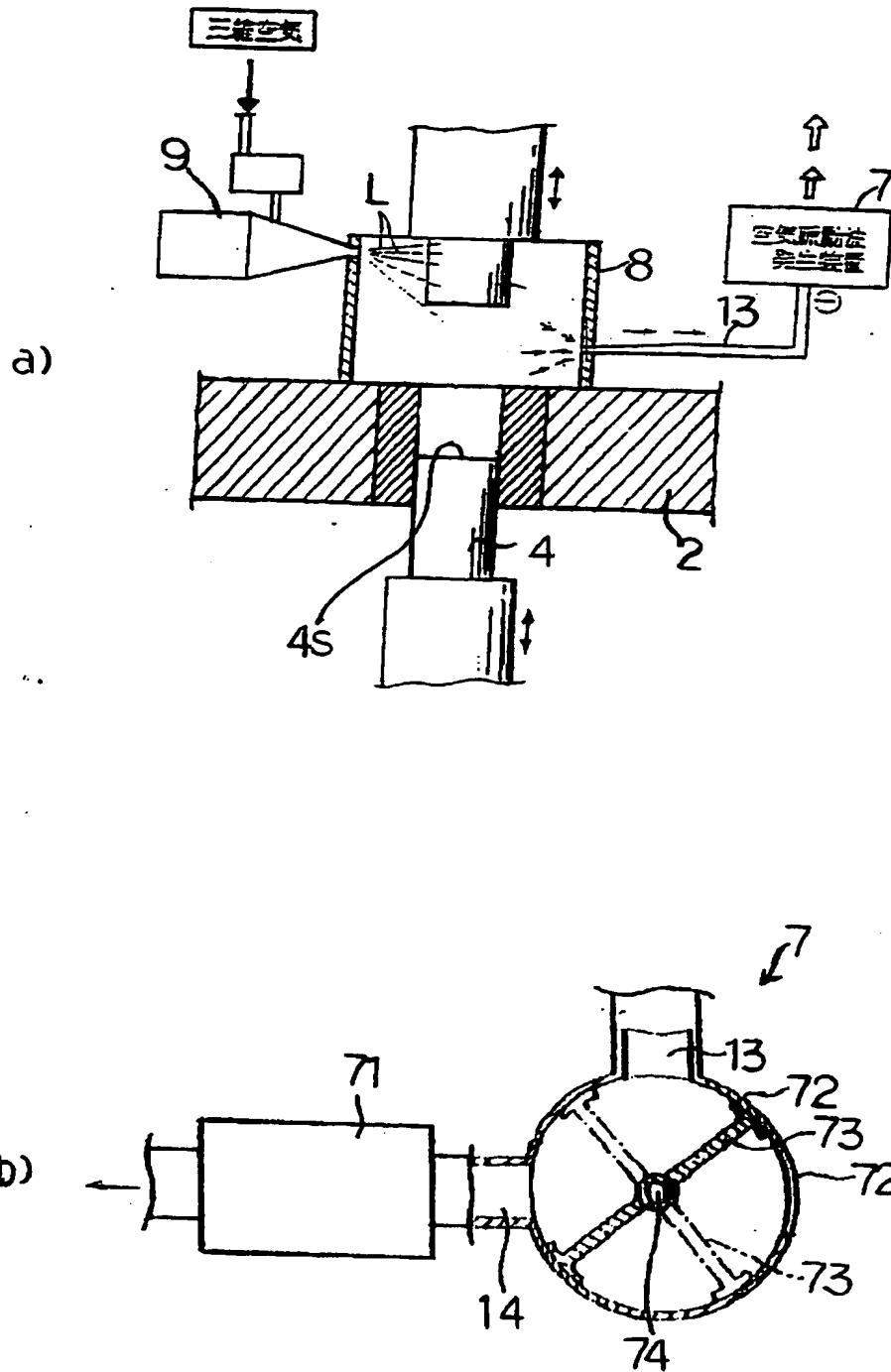
【図1】



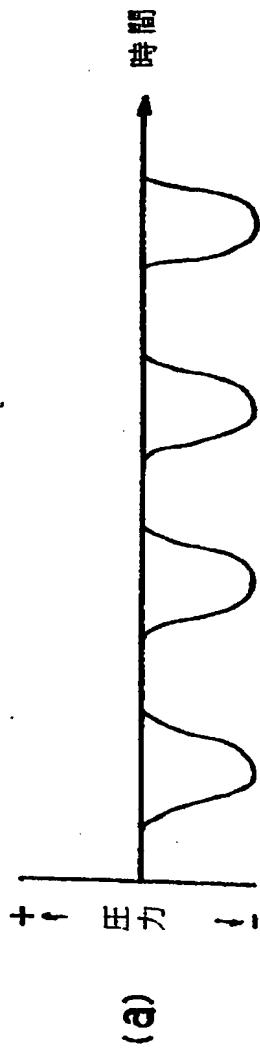
【図2】



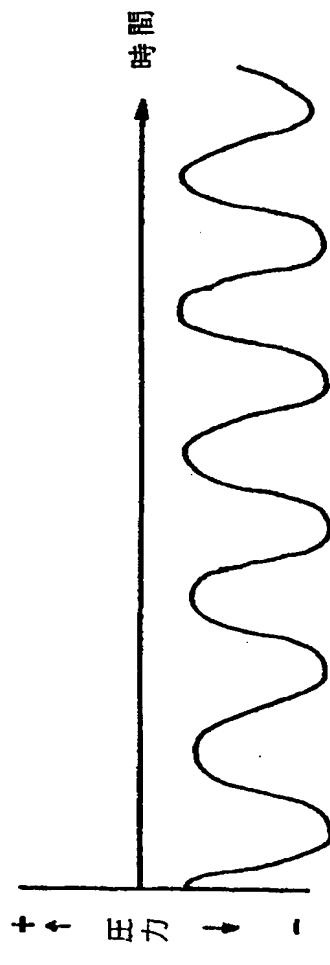
【図3】



【図4】

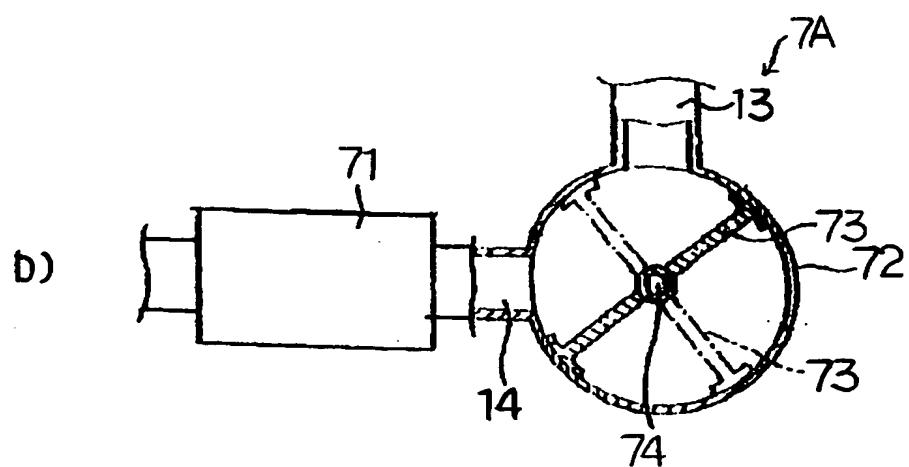
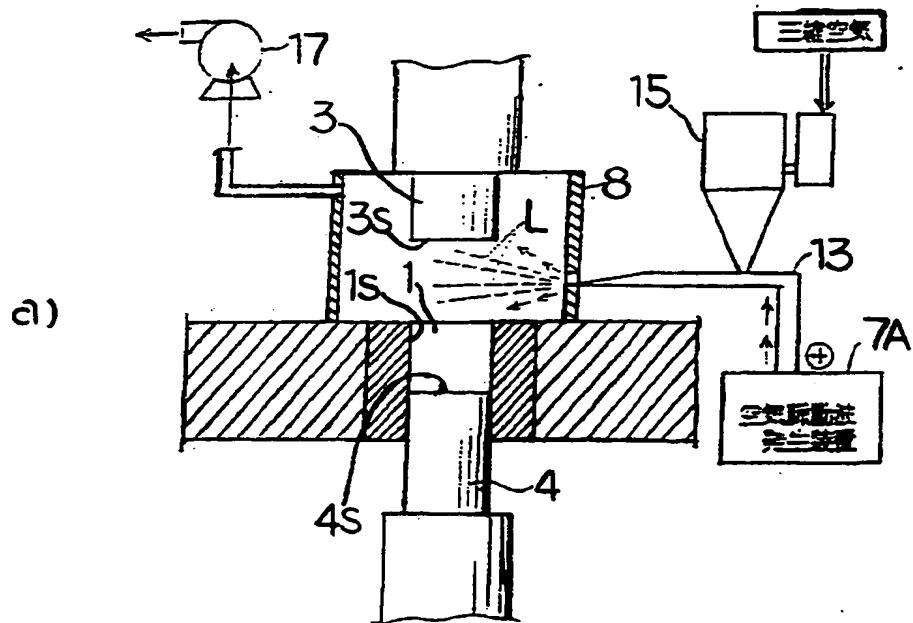


(a)

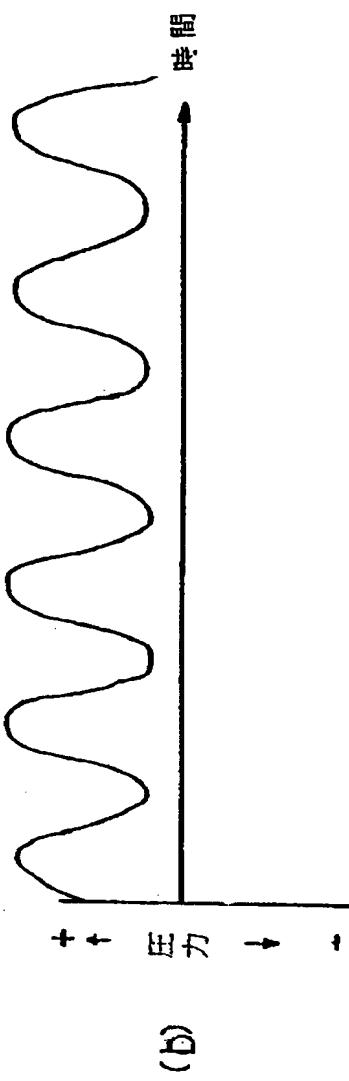
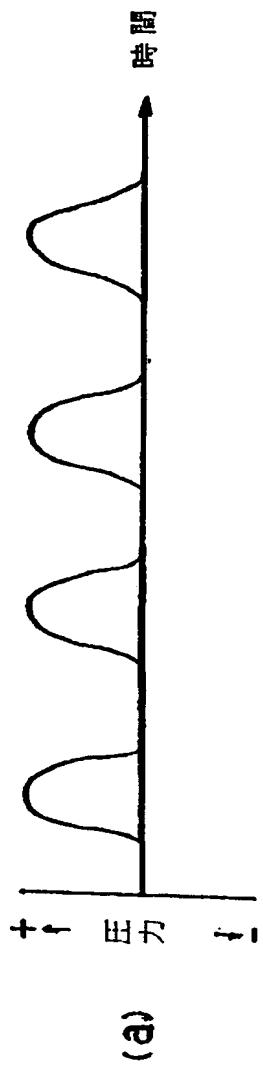


(b)

【図5】

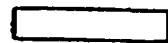
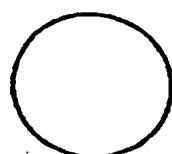


【図6】

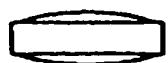
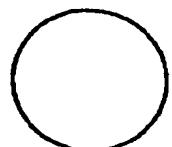


【図7】

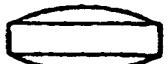
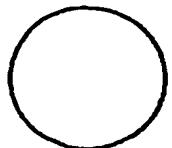
(a)



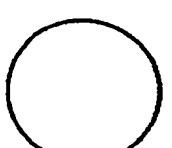
(b)



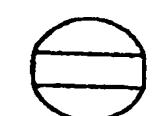
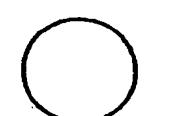
(c)



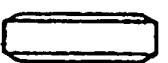
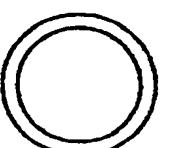
(d)



(e)

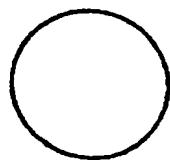


(f)

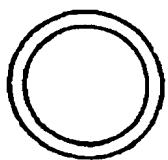


【図8】

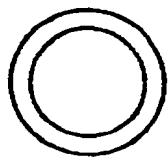
(a)



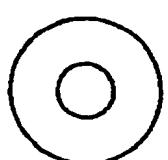
(b)



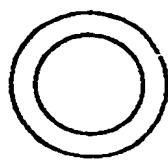
(c)



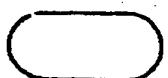
(d)



(e)

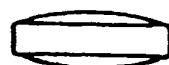


(f)



【図9】

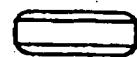
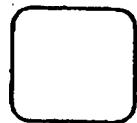
(a)



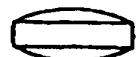
(b)



(c)



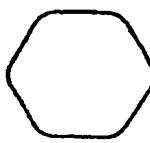
(d)



(e)

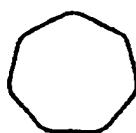


(f)

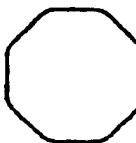


【図10】

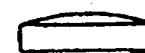
(a)



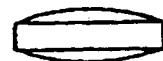
(b)



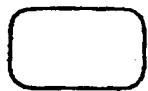
(c)



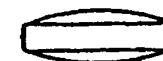
(d)



(e)

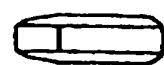


(f)

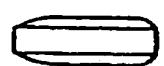


【図11】

(a)



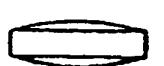
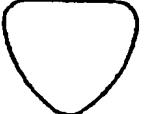
(b)



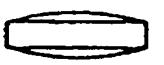
(c)



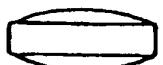
(d)



(e)

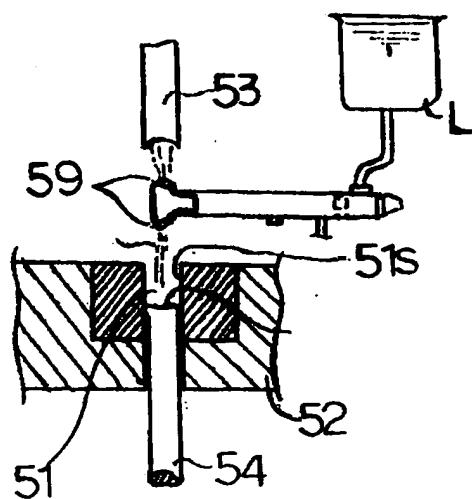


(f)

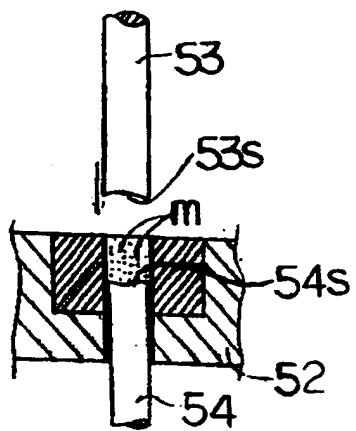


【図12】

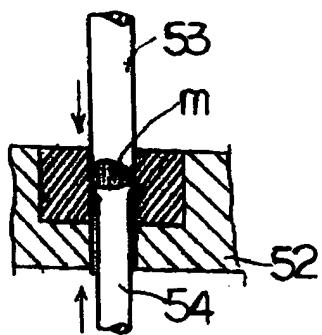
(a)



(b)

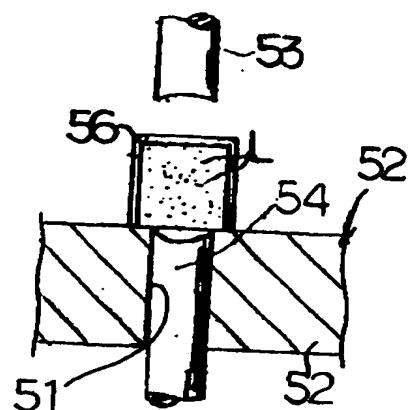


(c)

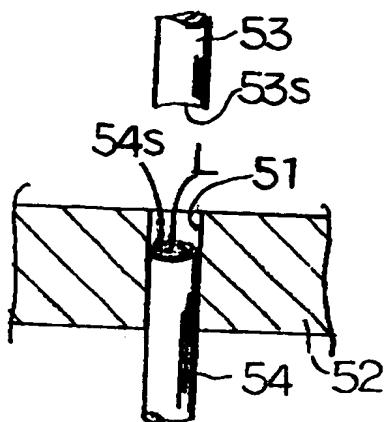


【図13】

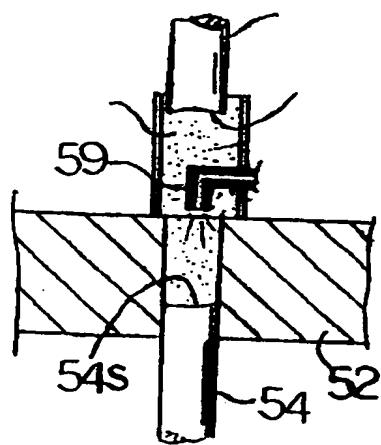
(a)



(b)



(c)



【書類名】要約書

【要約】

【課題】高圧で打錠すると変性又は失活する化合物粉粒体を含有する錠剤を、薬物を変性又は失活させることなく製造することができる錠剤の製造方法を提供する。

【解決手段】成形材料mとして、高圧で打錠すると変性又は失活する化合物の粉粒体を含む材料を用い、打錠機Aの杵3、4と臼1とを散布室10内に収容し、散布室10内に、空気脈動波を発生させて、杵3、4の表面及び臼1の表面に、滑沢剤Lを塗布し、滑沢剤Lが表面に塗布された杵3、4と、滑沢剤Lが表面に塗布された臼1とを用いて、成形材料mを打錠するようにした。

【選択図】図1

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

【氏名又は名称】 協和醸酵工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100087664

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市栄町2丁目2番1号 ソリオ3 2階

協明国際特許事務所

【氏名又は名称】 中井 宏行

出願人履歴情報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名 協和醸酵工業株式会社